

Литература

1. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко.— Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2018. – 284 с.
2. Дубенский, В. В. Современные аспекты эпидемиологии патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи / В. В. Дубенский, А. А. Гормонов. – Минск : Вестник дерматологии и венерологии, 2004. – № 6. – С. 7–12.
3. Дарьялова, С. Л. Диагностика и лечение злокачественных опухолей / С. Л. Дарьялова, В. И. Чиссов. – М. : Медицина, 1993. – С. 129–130.
4. Климанов, В. А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гаммаизлучения и электронами: учебное пособие / В. А. Климанов. – М. : НИЯУ МИФИ, 2011. – 500 с.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ

**Заводник И. Б., Храмова П. С., Коваленя Т. А., Латыпова В. Д.,
Alzuweid Ahmed Riyadl Younis, Ammar Ghadhanfer Noori,**

**Моса Хасанен Сафаа Алден Моса,
Kargule Bahaa Burhanuldeen Ahmedtawfik**

УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Сахарный диабет представляет собой сложное полифункциональное заболевание, характеризующееся многообразными метаболическими нарушениями, имеющими значительный неферментативный, химический компонент [1]. Гипергликемия является основной причиной метаболических нарушений и повреждения тканей при сахарном диабете, макро- и микрососудистых осложнений [2]. Окислительный стресс и нарушение доступности оксида азота, сопровождающие гипергликемию, играют важную роль в патогенезе диабета и его осложнений [3].

Гипергликемия стимулирует также ряд стресс-зависимых сигнальных каскадов, участвующих в повреждении клеток и приводящих к развитию отдаленных осложнений при сахарном диабете, в частности, каскад,

связанный с фактором транскрипции NF-кВ. NF-кВ регулирует экспрессию ряда генов, определяющих развитие диабетических осложнений, воспалительного ответа, апоптоза [4].

Цель. Оценить развитие метаболических нарушений, сопровождающих стрептозотоцин-индуцированному диабету, во времени и выяснить возможность коррекции нарушений мелатонином.

Материалы и методы исследования. В работе использовали: мелатонин, сахароза, трис-гидроксиметил-аминометан (Трис-HCl), (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США или Steinheim, Германия. Моделирование сахарного диабета I типа осуществляли, используя крыс-самцов линии Wistar массой 150–180 грамм. Мелатонин вводили в виде 0,3% раствора в 0,9% NaCl, содержащего 5% этилена. Животных декапитировали через 18, 30 и 60 дней после начала введения мелатонина. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) определяли по методу Элтмана. Активности маркеров поражения печени АлТ и АсТ содержание гликозилированного гемоглобина GHb определяли с использованием наборов (Pliva-Lachema, Чехия). Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы регистрировали спектрофотометрически. Содержание белка оценивали по методу Lowry и др. [5]. Полученные результаты были проанализированы параметрическим методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В наших экспериментах развитие диабета регистрировали по характерным признакам гипергликемии: возрастанию уровня глюкозы в плазме крови в 6 раз (18, 30 и 60 дней диабета) и гликозилированного гемоглобина (в 2–3 раза) с увеличением длительности диабета. Длительная гипергликемия приводила к росту активности ферментов АлТ и АсТ в плазме крови, что характеризует развитие диабетического поражения ткани печени, и уменьшению уровня GSH в эритроцитах. Степень повреждения зависит от длительности диабета. В то же время гистологические исследования не выявили заметных морфологических изменений структуры ткани печени при экспериментальном диабете (30 дней).

Мы наблюдали достоверное увеличение уровня NO в плазме крови животных (на 50%, $p<0,05$) при 18-дневном диабете, тогда как через 30 дней развития диабета содержание NO не отличалось от уровня в группе контроля. В ткани аорты уровень NO также возрастал с увеличением длительности диабета, что может быть непосредственно связано с сосудистыми осложнениями, тогда как в ткани печени мы не обнаружили изменения содержания оксида азота. Следует отметить, что содержание NO в ткани аорты значительно выше, чем в печени.

Введение мелатонина в течение 30 дней (10 мг/кг, ежедневно) животным при диабете не оказывало влияния на повышенный уровень глюкозы в плазме крови. Ранее был показан гипогликемический эффект мелатонина

при диабете. Мелатонин не влиял также на повышенный уровень гликозилированного гемоглобина в крови при диабете, не препятствовал росту активности маркеров повреждения ткани печени в плазме крови, но частично восстанавливал (увеличивал на 20%) сниженный уровень глутатиона в эритроцитах при 30-дневном диабете. Следует отметить, что мелатонин нормализовал повышенный уровень NO в ткани аорты и плазме крови при диабете.

Выводы. Диабет является одним из основных факторов, приводящих к развитию сосудистой патологии. Механизмы, которые приводят к метаболическим нарушениям при гипергликемии и вызывают функциональные и структурные изменения клеток и тканей, разнообразны и включают активацию полиолового пути метаболизма глюкозы, неферментативное гликозилирование белков, изменение продукции вазоактивных соединений.

При экспериментальном диабете I типа у крыс на фоне высокого уровня глюкозы в плазме крови с увеличением длительности диабета (18, 30, 60 дней) мы наблюдали увеличение степени гликозилирования белков, снижение уровня глутатиона в эритроцитах, повреждение ткани печени, что отражалось в прогрессирующем возрастании активности АЛТ и АсТ в плазме крови, ингибирование глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы (на 55%) в ткани печени. Гипергликемия и развивающийся окислительный стресс на ранних этапах диабета (18 дней) сопровождались ростом уровня NO в плазме крови и ткани аорты, который на более поздних этапах диабета (30 дней) отмечали лишь в ткани аорты. Введение мелатонина (известного антиоксиданта, 10 мг/кг) не влияло на уровень глюкозы или гликозилированного гемоглобина, нормализовало уровень NO в плазме крови и ткани аорты, частично предотвращало ингибирование глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы, которая играет существенную роль в регуляции клеточного редокс-баланса, и препятствовало снижению уровня глутатиона в эритроцитах.

Литература

1. Baynes, J. W. The clinical chemome: A tool for the diagnosis and management of chronic disease / J. W. Baynes // Clin. Chem. – 2004. – V. 50 (7). – P. 1116–1117.
2. Brownlee, M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2000. – V. 54. – P. 1615–1625.
3. Wolff, S. P. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing / S. P. Wolff, Z. Y. Jian, J. V. Hunt // Free Radic. Biol. Med. – 1991. – V. 10. – P. 339–352.
4. Evans J. L. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux, G. M. Grodsky // Diabetes. – 2003. – V. 52. – P. 1–8.
5. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 193. – P. 265–275.